Campagna antimalarica del 1901 nella Maremma grossetana
direttore B. GOSIO

DI ALCUNI FATTI POCO FREQUENTI

RILEVABILI

ALL' ESAME DEL SANGUE DEI MALARICI

OSSERVAZIONI

Dott. G. B. MARIOTTI-BIANCHI

Estratto dalla **Riforma Medica** *N 161*
Anno XVIII

ROMA
TIPOGRAFIA F. FAILLI
Via della Consolazione, 64
1902

269

Campagna antimalarica del 1901 nella Maremma grossetana
direttore B. GOSIO

DI ALCUNI FATTI POCO FREQUENTI

RILEVABILI

ALL' ESAME DEL SANGUE DEI MALARICI

OSSERVAZIONI

Dott. G. B. MARIOTTI-BIANCHI

Estratto dalla **Riforma Medica** *N. 161*
Anno XVIII

ROMA
TIPOGRAFIA F. FAILLI
Via della Consolazione, 64
1902

Durante la Campagna antimalarica eseguita dalla Commissione Governativa nell'Agro Grossetano, mi venne fatto di osservare alcuni casi di qualche importanza, i quali mi pare valgano la pena di esser pubblicati. Essi non sono certamente nuovi, ma meritano una breve illustrazione.

I. *Le forme parassitarie circolanti della febbre estivo-autunnale*

È noto come fino a qualche anno fa si parlasse sempre di forme anulari, discoidi, ameboidi, di estivo-autunnale, rilevabili dall'esame del sangue circolante. Molti autori parlano di forme pigmentate e di forme in sporulazione, trovate nel sangue ricavato da puntura del dito.

L'argomento fu disciplinato dal Koch (1), il quale ha stabilito in modo definitivo che nel sangue circolante non si trovano ordinariamente che forme anulari (*). Per vedere le forme adulte e le forme di scissione, bisogna ricorrere all'esame degli organi interni, ciò che può farsi o in vita colla puntura della milza, o dopo la morte in casi di perniciosa.

Le ricerche del Koch furono ripetute e confermate da altri sperimentatori, e possono ripetersi da chiunque col mezzo dei preparati colorati. Resta la questione se la parte centrale, incolora, racchiusa dall'anello sia, come vogliono alcuni, il nucleo del parassita, nel qual caso il castone di cromatina rappresenterebbe il nucleolo, oppure se un tale spazio chiaro sia effettivamente vuoto. Su tale questione non voglio entrare, essendo ancora discussa: dirò solo che mi sembra più probabile la seconda ipotesi.

(*) Anche recenti autori parlano di forme discoidi; naturalmente ciò deve intendersi pei preparati a fresco, in cui l'anello dà bene spesso la sensazione visiva di disco.

Comunque, nei preparati colorati del sangue circolante i parassiti estivo-autunnali si presentano in forma di anelli, piccolissimi all'inizio dell'accesso febbrile, più grandi (fino ad 1/3 del globulo rosso) alla fine dell'accesso medesimo o nel periodo d'apiressia. Essi hanno i noti caratteri già bene osservati da molti autori, quali il Marchiafava, il Celli, il Bignami e il Bastianelli, e in Germania dal Mannaberg, il quale ne dà belle figure nel suo trattato: ma la più completa descrizione è data dal Koch nella memoria dianzi citata. Secondo il Koch tutte le altre forme osservate e descritte, e specialmente quelle con accumuli di pigmento non sarebbero che prodotti artificiali, non osservandosi mai nel sangue del dito, meno nei rari casi, così Koch si esprime, in cui essi si trovavano nel periodo di sporulazione.

Esiste certamente il fatto, che, nei preparati colorati del sangue circolante, le febbri tropicali sono caratterizzate, unicamente da parassiti a forma anulare (escluse per ora, come è facile comprendere, le semilune). Ma lo stesso Koch ammette che vi si possano trovare in rari casi le forme adulte fino alla sporulazione.

Anche questa affermazione trovasi in lavori anteriori a quello del Koch.

Così per esempio Bignami e Bastianelli (2) fin dal 1890 avvertivano che d'ordinario nei primi attacchi febbrili il sangue del dito suole dimostrare soltanto plasmodi non pigmentati o con granulini finissimi di pigmento, mentre per vedere il corpicciuolo con pigmento centrale e la scissione di questo è necessario nel massimo numero di casi ricorrere alla puntura della milza.

Anche Marchiafava e Bignami (3) accennano a fatti analoghi. Essi pure parlano delle forme di scissione come di forme che non si trovano se non molto di rado nel sangue del dito; invece ammettono che si trovino più spesso le forme adulte, cioè plasmodii con granuli di pigmento, o con pigmento raccolto nel centro. Essi aggiungono che questi ultimi sono rotondi ed immobili.

Dopo il Koch altri autori hanno confermato quanto egli aveva esposto. Così il Lazear (4) afferma che nel sangue periferico di regola si trovano solo i gameti e i primi stadii del ciclo asessuale (anelli).

E recentissimamente il Ruge afferma ripetutamente essere cosa del tutto eccezionale trovare nel sangue del dito forme adulte o in scissione di estivo-autunnale.

Nessuno però dei predetti autori porta qualche cifra a complemento delle proprie affermazioni.

Le frasi con cui si esprimono sono, come si è visto, piuttosto vaghe, e non ci si può fare alcun concetto della frequenza di tali reperti. Inoltre nessuno parla della possibilità di tale costatazione in rapporto alla data più o meno recente della malattia.

Durante la Campagna antimalarica nel Grossetano mi fu dato osservare quattro casi in cui nell'esame del sangue del dito si ebbe una deviazione dalla norma. Insieme coi soliti anelli e in due casi insieme con alcune semilune si trovavano le forme adulte nel sangue circolante. Ma prima di parlarne è opportuno dire qualche parola sulla tecnica seguita, per evitare l'obbiezione del Koch che il raccogliersi del pigmento o al centro o in granuli evidenti avvenga colla morte del parassita, nel tempo che uno strato troppo spesso di sangue impiega a disseccarsi. Ciò, come è facile comprendere, non può essere avvenuto a noi che usavamo la stessa tecnica del Koch, consistente nello strisciamento in strato sottilissimo, rapida essiccazione all'aria, fissazione e colorazione col bleu di metilene boracico o col metodo Romanowski. Del resto il fatto fu costante per varii esame fatti in diversi periodi, in tre dei quattro casi, il che è altra prova evidente che non si trattava di artificio di tecnica.

Ecco ora alcune notizie sui casi osservati:

1.° B. Orlando, di professione ferroviere. Trovavasi a Grosseto da circa 15 giorni e proveniva da luogo immune da malaria, della quale non aveva mai sofferto in antecedenza. Ammalò improvvisamente con febbre, che rimase continua per circa 32 ore, cadendo poi con sudore. Dopo poche ore di apiressia comincia un secondo accesso e l'infermo viene inviato all'ospedale.

L'esame del sangue fu eseguito una prima volta sul finire del primo accesso, poi più tardi in varii periodi (apiressia, temperatura febbrile). A parte i caratteri delle forme anulari, specifici per i varii momenti, si osservarono sempre forme adulte di estiva, come si vedrà meglio in seguito.

2.° M. Francesco, contadino. Venuto in una colonia presso Grosseto da circa 25 giorni da un luogo saluberrimo della Valdichiana, il 22 agosto veniva colto la prima volta da febbre; questo primo accesso durò circa 36 ore e fu seguito da altri gravissimi, talchè fu per due volte ricoverato all'ospedale e divenne in breve cachettico. È da notare che fino al 22 agosto egli era rimasto perfettamente sano e ben portante, mentre aveva visto cadere malati ad uno ad uno tutti quelli di sua famiglia.

Anche in questo individuo il primo esame del sangue fu fatto sul declinare del primo accesso, ed in seguito vennero fatti altri esami in diversi periodi.

3.° R. Antonio, vecchio recidivo. In una di queste recidive fu fatto l'esame del sangue, e poi ripetuto un'altra volta.

4.° B. Maria, anch'essa vecchia malarica. In questa fu fatto un primo esame che dimostrò la presenza dei parassiti adulti, mentre in seguito ripetuti esami non fecero rilevare che forme anulari e semilunari.

Il primo esame fu fatto durante l'apiressia, poco dopo la fine di un accesso.

Nel sangue circolante dei quattro infermi sopra citati ho potuto seguire passo passo le fasi successive di sviluppo dei parassiti delle febbri estivo-autunnali dalla forma iniziale di anello fino alla forma di scissione; ho osservato insomma tutte quelle forme che ordinariamente si trovano solo negli organi interni.

Un primo stadio di passaggio dall'anello alla forma piena, adulta, è rappresentato da parassiti in cui il protoplasma tende a svilupparsi ed a riempire lo spazio vuoto. È un fenomeno perfettamente identico a quello che si osserva per le terzane, e che è così bene raffigurato, ad esempio nelle tavole del Mannaberg, riflettenti appunto la terzana lieve. Lo spazio incoloro racchiuso dal parassita anulare diminuisce coll'accrescersi del protoplasma, sebbene per un certo tempo sia riconoscibile l'anello originario. Contemporaneamente il pigmento, che, come ben dice il Koch, d'ordinario non si osserva nei parassiti anulari (preparati colorati), diviene invece visibile, in forma di finissimi granuli. Nei preparati colorati col Romanowski la cromatina risulta mantenersi in uno o due blocchetti là dove era prima il castone.

In prosieguo l'anello si chiude completamente e si giunge così allo stadio dei parassiti pieni. Il pigmento si mantiene ancora sparso, ma presto si raggruppa in un solo punto che d'ordinario è centrale, talora eccentrico. Questo è un fatto molto precoce, poichè si vedono forme ancora piccole, occupanti neanche la metà del globulo rosso, le quali hanno già il pigmento centrale. In questo stadio i parassiti pare abbiano un movimento abbastanza vivace poichè si vedono pseudopodi abbastanza frequenti. Più tardi ciò non si osserva; il parassita diviene rotondo, ingrandisce, e si giunge così allo stadio finale, quello della scissione.

Nei rari casi adunque in cui si trovano parassiti adulti nel sangue circolante, si può in esso forse meglio che nella milza e nel midollo osseo studiarne la successiva trasformazione dall'anello alla forma in scissione. Nei casi da me osservati queste trasformazioni successive erano molto evidenti, specialmente nei primi due, che erano casi di nuova infezione, osservati da noi fin dal primo accesso febbrile. In questi due malati le forme adulte si mostrarono nel sangue per varii giorni, diminuendo però di frequenza fino a scomparire del tutto. Al primo accesso erano però notevolmente abbondanti, potendosene contare parecchie diecine in ogni preparato. Come si è visto, in ambedue i casi il primo esame fu eseguito verso la fine dell'accesso febbrile, e il reperto ottenuto contrasterebbe con quanto osservarono Marchiafava e Bignami, che cioè il presentarsi di tali forme nel sangue circolante fosse indizio di prossima scissione negli organi interni. Inoltre in ambedue i casi i detti corpi rimasero in circolo per varii giorni senza risentire l'influenza dei varii momenti del periodo della malattia.

Nel 3° caso questo fatto venne pure osservato, ma i parassiti adulti erano molto scarsi di numero, talchè se ne osservava solo qualcheduno in un intero preparato.

Nel 4° caso poi essi furono costatati in numero molto limitato in un solo esame, per scomparire in seguito.

Circa i rapporti di frequenza di tali reperti, si è visto che gli autori li considerano come rari o anche come eccezionali. Noi abbiamo esaminato a Grosseto circa 600 casi di estivo-autunnale, quasi sempre ripetendo gli esami più di una volta. Orbene, le forme adulte comparvero in circolo solo in quattro casi, il che costituisce una ben rara eccezione. E considerato che furono senza dubbio in numero molto maggiore i casi recidivi che non i primitivi, parrebbe risultare che la comparsa in circolo delle forme adulte si verifichi più facilmente nei primissimi accessi.

È poi opportuno notare che i due casi primitivi furono molto gravi, dei più gravi da noi osservati; probabilmente poteva esistere un legame come tra causa ed effetto, tra la gravità del caso, espressione della vinta resistenza individuale, e il comparire delle forme adulte nel sangue del dito.

E forse tale questione potrebbe collegarsi a quella della fagocitosi nella malaria.

II. *La formazione delle semilune nel sangue circolante.*

Già il Laveran aveva osservato nel sangue del dito che alcuni *corps en croisant* avevano da un lato una esilissima linea, che noi sappiamo rappresentare il contorno di un globulo rosso, di cui non è rimasto che lo stroma, o quasi. Uguale costatazione hanno fatto quasi tutti gli autori, ma resta il fatto che tali forme non sono poi frequentissime, cosicchè Bastianelli e Bignami (5) possono dire che nel sangue circolante si trovano praticamente solo le forme adulte delle semilune. Tuttavia sebbene non frequentemente, vi sono dei casi in cui nel sangue del dito si possono osservare tutte le successive trasformazioni del parassita dalle forme asessuali ai gameti adulti. Le semilune compaiono dapprima, come forme piccole, fusate, con pigmento sparso, poi divengono ovali, e accrescendosi finiscono coll'acquistare la forma falcata caratteristica. A ragione dunque il Mannaberg considera le semilune con pigmento sparso come giovani, quelle con pigmento raggruppato come adulte. Il globulo entro cui si sviluppano subisce da parte sua modificazioni importanti, caratterizzate dal suo progressivo impallidimento per scomparsa della emoglobina. Negli ultimi stadii il globulo è del tutto incoloro, e solo rimane visibile uno strato sottilissimo intorno alla semi luna e una finissima linea che rappresenta il contorno del globulo stesso.

In un caso poi ho potuto colpire il momento in cui il

globulo si rompe, si disfà, per dare libera uscita alla semiluna nel plasma.

Tutte queste successive modificazioni sono già note, ma non è molto frequente osservarle nel sangue periferico. Noi nella grande quantità di malati sottoposti ad esame ne abbiamo trovati parecchi che presentavano tale particolarità. In uno le forme descritte erano tanto abbondanti che in ogni campo del microscopio se ne vedeva qualcuna. In questo caso le semilune in via di formazione rimasero a lungo nel sangue periferico, facendosi sempre più rare in prosieguo.

III. *L'epoca della comparsa delle semilune nel torrente circolatorio.*

Lo studio dell'epoca di comparsa delle semilune nel sangue del dito è stato fatto con grande esattezza da Bignami e Bastianelli (6).

A questo proposito mi sembra opportuno ricordare le loro parole: « Soltanto al 7° od 8° giorno di malattia nel sangue estratto dalla milza ed eccezionalmente in casi, in cui il reperto parassitario è abbondantissimo, anche nel sangue del dito, si ritrovano corpicciuoli pigmentati ovoidi o fusati, endoglobulari, dei quali si può seguire lo sviluppo fino alla semiluna adulta ».

E più innanzi: « La presenza di questi corpicciuoli differenziati si può in genere dimostrare intorno al settimo giorno, dall' inizio dell'infezione; ma in alcuni casi l'abbiamo ritrovata al 5° ed al 6° giorno, esaminando il sangue della milza, od anche nel sangue del dito nelle infezioni gravi, quando il reperto era molto abbondante. Se si limita l'esame solo al sangue del dito frequentemente accade di trovare solo all'8° o 9° giorno corpi della fase semilunare ».

Ho riportato le parole dei due autori romani, perchè rappresentano quanto c'è di vero in proposito. Noi stessi abbiamo costatato sempre la realtà di questi fatti. Tuttavia fra i casi studiati mi è stato dato di osservarne uno, il quale presentò questa curiosa particolarità: la comparsa in circolo di corpi della fase semilunare fin dal primo accesso febbrile.

Il caso riguarda lo stesso M. Francesco, di cui ho sopra parlato. Al primo esame, eseguito sul finire del primo accesso febbrile potei trovare rari corpi semilunari giovani. Che si trattasse di un primo accesso febbrile è dimostrato dal fatto seguente: Ho già detto che lo infermo proveniva da un luogo sanissimo, ed io che mi recavo quasi ogni giorno a vedere la sua famiglia perchè mi aveva offerto un bellissimo esempio di epidemia di casa, avevo trovato sempre il M. di ottimo aspetto, e senza nessuna traccia di malessere.

Ammettere in questo caso una così precoce differenziazione dei parassiti, alcuni dei quali già al primo accesso febbrile si erano avviati alla formazione dei gameti, mi sembra per lo

meno poco probabile. Bisogna supporre quindi che nell' individuo medesimo si siano avuti anteriormente degli accessi lievissimi, abortivi, i quali erano passati completamente inavvertiti al malato, e non avevano modificato in modo apprezzabile le sue condizioni di nutrizione e di sanguificazione.

Ma se ciò è ammissibile teoricamente, resta il fatto che l'accesso sopravvenuto il 22 agosto fu il primo a manifestarsi clinicamente, il primo cioè che desse fenomeni apprezzabili dall' infermo.

È perciò da tenere presente questo fatto, che cioè corpi della fase semilunare possono comparire in circolo assai precocemente, almeno in relazione con quegli accessi febbrili, i quali per la loro intensità sono avvertiti dal malato.

BIBLIOGRAFIA

(1) Koch. Ueber Entwickelung der Malariaparasiten, Zeitschr. f. Hygiene XXXII, S. 1, 1889. — (2) Bignami e Bastianelli. Osservazioni sulle febbri malariche estivo-autunnali. Riforma Medica, 1890. — (3) Marchiafava e Bignami. Sulle febbri malariche estivo-autunnali. Roma, Loescher, 1892. — (4) Lazear. Structure of the malaria parasites. The Johns Hopkins Hospital, 1901. — (5) Bastianelli e Bignami. Sulla struttura dei parassiti malarici e in ispecie dei gameti dei parassiti estivo-autunnali. Annali d'Igiene sperim., pag. 245, 1899. — (6) Bignami e Bastianelli. Lavoro citato, Riforma Medica, 1890.